

(12) NACH DEM VERTRAG ÜBER DIE INTERNATIONALE ZUSAMMENARBEIT AUF DEM GEBIET DES PATENTWESENS (PCT) VERÖFFENTLICHTE INTERNATIONALE ANMELDUNG

(19) Weltorganisation für geistiges Eigentum
Internationales Büro(43) Internationales Veröffentlichungsdatum
24. April 2003 (24.04.2003)

PCT

(10) Internationale Veröffentlichungsnummer
WO 03/033505 A1(51) Internationale Patentklassifikation⁷: C07F 1/02

(21) Internationales Aktenzeichen: PCT/EP02/11055

(22) Internationales Anmeldedatum:
2. Oktober 2002 (02.10.2002)

(25) Einreichungssprache: Deutsch

(26) Veröffentlichungssprache: Deutsch

(30) Angaben zur Priorität:
101 50 610.4 12. Oktober 2001 (12.10.2001) DE

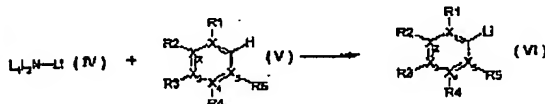
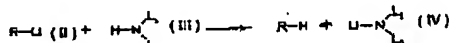
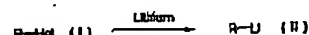
(71) Anmelder (für alle Bestimmungsstaaten mit Ausnahme von US): CLARIANT GMBH (DE/DE); Brüningsstrasse 50, 65929 Frankfurt am Main (DE).

(72) Erfinder; und
(75) Erfinder/Anmelder (nur für US): WEHLE, Detlef [DE/DE]; Schubertstrasse 16, 65611 Brechen (DE); FORSTINGER, Klaus [DE/DE]; Herneigenweg 6, 64832 Bahenhausen (DE); MEUDT, Andreas [DE/DE]; Raunheimer Strasse 6, 65439 Flörsheim-Weilbach (DE).

[Fortsetzung auf der nächsten Seite]

(54) Title: METHOD FOR ORGANOMETALLIC PRODUCTION OF ORGANIC INTERMEDIATE PRODUCTS VIA LITHIUM AMIDE BASES

(54) Bezeichnung: VERFAHREN ZUR METALLORGANISCHEN HERSTELLUNG ORGANISCHER ZWISCHENPRODUKTE ÜBER LITHIUMAMIDBASEN



(57) Abstract: The invention concerns a method for producing organic compounds by reacting aliphatic halides (I) with metal lithium, so as to form a lithium alkyl (II), then by subsequent or simultaneous deprotonation of a secondary amine (III), so as to form a lithiated amide base (IV), said step being followed by another reaction with aromatic compounds of formula (V), so as to form the corresponding lithium aromatic compound (VI). Step 1: producing the lithium base. Step 2: producing the amide base. Step 3: deprotonation lithiation. (EQUATION 1) wherein the substituents R, R₁₋₅, X₁₋₅, L₁ and L₂ represent the following: R represents methyl, primary, secondary or tertiary alkyl radicals having up to 12 carbon atoms, which are optionally substituted by a radical from the following group: {phenyl, substituted phenyl, aryl, heteroaryl,

alkoxy, dialkylamino, alkylthio, substituted alkyl, substituted or unsubstituted cycloalkyl having 3 to 8 carbon atoms; Hal = fluorine, chlorine, bromine or iodine; the radicals X₁₋₅ represent independently of one another carbon or one or several X₁₋₅ R₁₋₅ groups may represent nitrogen or in each case two adjacent X₁₋₅ R₁₋₅ radicals may together represent O, S, NH, or NR', wherein R' represents C₁₋₅, alkyl, SO₂-phenyl, SO₂-p-tolyl or benzoyl; the radicals R₁₋₅ represent substituents from the group {hydrogen, methyl, CF₃, cyclic or acyclic primary, secondary or tertiary alkyl radicals having up to 12 carbon atoms wherein optionally one or several atoms are substituted by F, optionally substituted cyclic or acyclic alkyl groups, alkoxy, dialkylamino, alkylamino, arylamino, diarylamino, phenyl, substituted phenyl, alkylthio, diarylphosphino, dialkylphosphino, dialkyl- or diarylamino, monoalkyl- or monoarylamino, carbonyl, CO₂, hydroxyalkyl, alkoxyalkyl, heteroaryl, CN, fluorine or chlorine} or in each case two adjacent X₁₋₅ R₁₋₅ radicals, optionally form together an aromatic or aliphatic cyclic compound; the radicals L₁ and L₂, identical or different, independently of each other represent hydrogen, provided that the two radicals L₁ and L₂ do not simultaneously represent hydrogen, or represent methyl, primary, secondary and tertiary alkyl radicals having 2 to 12 carbon atoms, which are optionally substituted by a radical from the following group {phenyl, substituted phenyl, aryl, heteroaryl, alkoxy, dialkylamino, alkylthio}, or substituted alkyl, substituted or unsubstituted cycloalkyl having 3 to 8 carbon atoms, trimethylsilyl, trialkylsilyl, phenyldialkylsilyl or diphenylalkylsilyl.

(57) Zusammenfassung: Verfahren zur Herstellung von organischen Verbindungen durch Umsetzung von Halogenalkanen (I) mit Lithiummetall unter Bildung eines Lithiumalkyls (II), anschließender oder gleichzeitiger Deprotonierung eines sekundärenamins (III) unter Bildung einer lithiierten Amidbase (IV), und weiterer Reaktion mit aromatischen

[Fortsetzung auf der nächsten Seite]

WO 03/033505 A1

WO 03/033505 A1

PUBLISHED BY THE PATENT OFFICE OF THE UNITED STATES OF AMERICA

(74) Anwälte: HÜTTER, Klaus usw.; Clariant Service GmbH,
Am Unisys-Park 1, 65843 Sulzbach (DE).

(81) Bestimmungsstaaten (national): CN, JP, RU, US.

(84) Bestimmungsstaaten (regional): europäisches Patent (AT,
BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, FR, GB, GR,
IE, IT, LU, MC, NL, PT, SE, SK, TR).

Erklärung gemäß Regel 4.17:

— Erfindererklärung (Regel 4.17 Ziffer iv) nur für US

Veröffentlicht:

- mit internationalem Recherchenbericht
- vor Ablauf der für Änderungen der Ansprüche geltenden Frist: Veröffentlichung wird wiederholt, falls Änderungen eintreffen

Zur Erklärung der Zweibuchstaben-Codes und der anderen Abkürzungen wird auf die Erklärungen ("Guidance Notes on Codes and Abbreviations") am Anfang jeder regulären Ausgabe der PCT-Gazette verwiesen.

Verbindungen der Formel (V) unter Bildung des entsprechenden Lithiumaromaten (VI) (GLEICHUNG D), worin die Substituenten R, R₁₋₅, X₁₋₅, L₁, und L₂ folgende Bedeutung haben: R steht für Methyl, primäre, sekundäre oder tertiäre Alkylreste mit zwei bis 12 C-Atomen, die gegebenenfalls mit einem Rest aus der folgenden Gruppe substituiert sind: (Phenyl), substituiertes Phenyl, Aryl, Heteroaryl, Alkoxy, Dialkylamino, Alkylthio) substituiertes Alkyl, substituiertes oder unsubstituiertes Cycloalkyl mit 3 bis 8 C-Atomen, Hal = Fluor, Chlor, Brom oder Iod; X₁₋₅ stehen unabhängig voneinander für Kohlenstoff oder eine oder mehrere Gruppierungen X₁₋₅ R₁₋₅ können Stickstoff bedeuten oder jeweils zwei benachbarte Reste X₁₋₅ R₁₋₅ können gemeinsam für O, S, NH oder NR' stehen, wobei R' für C₁-C₃-Alkyl, SO₂-Phenyl, SO₂-p-Tolyl oder Benzoyl steht; die Reste R₁₋₅ stehen für Substituenten aus der Gruppe [Wasserstoff, Methyl, CF₃, primäre, sekundäre oder tertiäre, cyclische oder acyclische Alkylreste mit 2 bis 12 C-Atomen bei denen gegebenenfalls ein oder mehrere Wasserstoffatome durch F ersetzt sind, substituierte cyclische oder acyclische gegebenenfalls substituierte Alkylgruppen, Alkoxy, Dialkylamino, Alkylamino, Arylamino, Diarylamino, Phenyl, substituiertes Phenyl, Alkylthio, Diarylphosphino, Dialkylphosphino, Dialkyl- oder Diarylamino, Monoalkyl- oder Monoarylamino, Carbonyl, CO₂-9 Hydroxyalkyl, Alkoxyalkyl, Heteroaryl, CN, Fluor oder Chlor] oder jeweils zwei benachbarte Reste R₁₋₅ bilden gegebenenfalls zusammen einen aromatischen oder aliphatischen Ring; die Reste L₁ und L₂ sind unabhängig voneinander gleich oder verschieden und stehen für Wasserstoff, mit der Maßgabe, dass nicht beide Reste L₁ und L₂ gleichzeitig Wasserstoff bedeuten, oder für Methyl, primäre, sekundäre oder tertiäre Alkylreste mit zwei bis 12 C-Atomen, die gegebenenfalls mit einem Rest aus der folgenden Gruppe substituiert sind [Phenyl, substituiertes Phenyl, Aryl, Heteroaryl, Alkoxy, Dialkylamino, Alkylthio], oder für substituiertes Alkyl, substituiertes oder unsubstituiertes Cycloalkyl mit 3 bis 8 C-Atomen, Trimethylsilyl, Trialkylsilyl, Phenylalkylsilyl oder Diphenylalkylsilyl.

WO 03/033505

PCT/EP02/11053

Beschreibung

VERFAHREN ZUR METALLORGANISCHEN HERSTELLUNG ORGANISCHER ZWISCHENPRODUKTE ÜBE:
LITHIUMAMIDBASEN

5

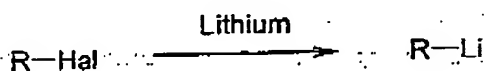
Die Erfindung betrifft ein Verfahren zur Herstellung von organischen Verbindungen durch Erzeugung von Aryllithiumverbindungen und deren Umsetzung mit geeigneten Elektrophilen, wobei zunächst durch Umsetzung von Halogenalkanen mit Lithiummetall ein Lithiumalkyl generiert wird (Schritt 1 in Gleichung I), das anschließend oder gleichzeitig zur Deprotonierung eines primären oder

10

sekundären Amins eingesetzt wird (Schritt 2 in Gleichung I), mit dem wiederum aromatische Verbindungen unter Bildung der gewünschten Lithiumaromaten deprotoniert werden können (Schritt 3 in Gleichung I), wobei diese gegebenenfalls abschließend mit

15

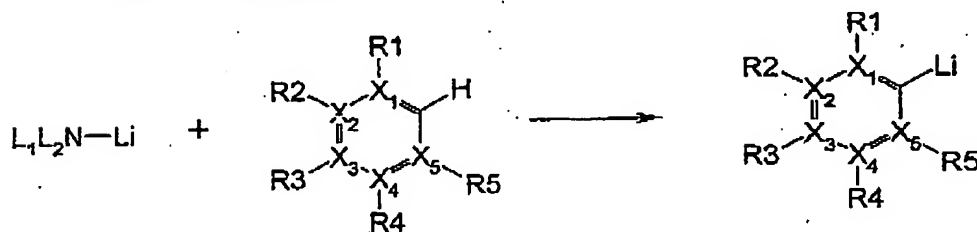
Schritt 1: Erzeugung der Base



Schritt 2: Herstellung der Amidbase



Schritt 3: Lithiierung durch Deprotonierung



(GLEICHUNG I)

WO 03/033505

PCT/EP02/11053

2

einem entsprechenden Elektrophil zur Reaktion gebracht werden können.

Der Aufschwung der metallorganischen Chemie, insbesondere derjenige des Elementes Lithium, in der Herstellung von Verbindungen für die pharmazeutische und agrochemische Industrie sowie für zahlreiche weitere Anwendungen ist in den
5 vergangenen Jahren beinahe exponentiell verlaufen, wenn man die Anzahl der Anwendungen oder die Menge entsprechend hergestellter Produkte gegen eine Zeitachse aufträgt. Wesentliche Gründe hierfür sind die immer komplexer werdenden Strukturen der benötigten Feinchemikalien für die Bereiche Pharma
10 und Agro einerseits sowie das fast unbegrenzte Synthesepotential der Lithiumorganyle für den Aufbau komplexer organischer Strukturen andererseits.

Beinahe jede lithiumorganische Verbindung lässt sich über das moderne Arsenal der metallorganischen Chemie leicht erzeugen und mit fast jedem Elektrophil zum
15 jeweils gewünschten Produkt umsetzen. Dabei werden die meisten Lithiumorganyle auf einem der folgenden Wege generiert:

- (1) Zweifellos der wichtigste Weg ist der Halogen-Metall-Austausch, bei dem
20 meist Bromaromaten mit n-Butyllithium bei tiefen Temperaturen umgesetzt werden
- (2) durch Umsetzung von Brom- oder Iodaromaten mit Lithiummetall lassen sich ebenfalls sehr viele Li-Organyle herstellen
- (3) sehr bedeutsam ist des weiteren die Deprotonierung von organischen
25 Verbindungen mit Lithiumalkylen (z.B. BuLi) oder Lithiumamiden (z.B. LDA oder LiNSi)

Daraus folgt schon, dass für den größten Teil dieser Chemie der Einsatz von käuflichen Alkylolithium-Verbindungen oder Lithiumamiden wie beispielsweise Lithium-bis(trimethylsilyl)amid erforderlich ist. Die Synthese von n-BuLi und
30 verwandten Lithiumaliphaten einerseits sowie von Lithiumamiden andererseits ist technisch aufwendig und erfordert sehr viel Know-How, wodurch n-Butyllithium,

WO 03/033505

PCT/EP02/11053

3

s-Butyllithium, tert.-Butyllithium, LDA und „LiNSi“ (Lithium-bis(trimethylsilyl)amid) und ähnliche Moleküle nur – an industriellen Maßstäben gemessen - sehr teuer angeboten werden. Dies ist der wichtigste, aber bei weitem nicht der einzige Nachteil dieser ansonsten sehr vorteilhaft und breit einsetzbaren Reagenzien.

5

Aufgrund der extremen Empfindlichkeit und in konzentrierten Lösungen pyrophorer Natur solcher Lithiumverbindungen müssen bei den in der industriellen Großproduktion angestrebten Größenordnungen (Jahresproduktionsmengen zwischen 5 und 500 Tonnen) sehr aufwendige logistische Systeme für Transport, Einspeisung in die Dosiervorlage und Dosierung aufgebaut werden, die hohen Investitionen in das Anlagevermögen entsprechen.

10

Des weiteren entstehen bei den Umsetzungen von n-, s- und tert.-Butyllithium entweder Butane (Deprotonierungen), Butylhalogenide (Halogen-Metallaustausch, 1 Äquivalent BuLi) oder Buten und Butan (Halogen-Metall-Austausch) einerseits sowie im Falle der Verwendung niederer Alkylamide Alkylamine, die bei Raumtemperatur gasförmig sind und bei den erforderlichen hydrolytischen Aufarbeitungen den Reaktionsmischungen entweichen. Dadurch werden zusätzlich auch noch aufwendige Abgasaufreinigungen oder entsprechende Verbrennungsvorrichtungen erforderlich, um den strengen gesetzlichen Immissionsvorschriften zu genügen. Als Ausweg bieten die spezialisierten Unternehmen Alternativen wie n-Hexyllithium oder Lithium-bis(trimethylsilyl)amid an, die zwar keine Butane bzw. bei Raumtemperatur gasförmigen Amine entstehen lassen, dafür aber nochmals deutlich teurer sind.

15

Ein weiterer Nachteil ist das Anfallen komplexer Lösungsmittelgemische nach der Aufarbeitung. Aufgrund der hohen Reaktivität von Alkylithium-Verbindungen oder Lithiumamiden gegenüber Ethern, die fast immer Lösungsmittel für die Folgeumsetzungen sind, können Alkylithium-Verbindungen in den meisten Fällen nicht in diesen Lösungsmitteln angeboten werden. Die Hersteller bieten zwar eine breite Palette solcher Verbindungen verschiedenster Konzentrationen in verschiedensten Kohlenwasserstoffen an, allerdings laufen beispielsweise

20

25

30

WO 03/033505

PCT/EP02/11053

4

Halogen-Metall-Austausche in reinen Kohlenwasserstoffen nicht ab, so dass man zwangsläufig in Gemischen aus Ethern und Kohlenwasserstoffen arbeiten muss. Daher erhält man nach Hydrolyse wasserhaltige Gemische aus Ethern und Kohlenwasserstoffen, deren Auftrennung aufwendig ist und in vielen Fällen gar nicht ökonomisch durchführbar ist. Für eine industrielle Großproduktion ist allerdings die Rückführung der verwendeten Lösungsmittel unabdingbare Voraussetzung.

Aus den genannten Gründen wäre es daher sehr wünschenswert, ein Verfahren zu haben, bei dem die zur Deprotonierung einzusetzenden Lithiumbasen ausgehend von den billigen Rohstoffen Halogenalkan und Lithiummetall bzw. Halogenalkan, Lithiummetall und Amin in einem Ether erzeugt und dabei gleichzeitig oder anschließend mit dem zu deprotonierenden aromatischen Substrat umgesetzt wird, da durch diese Vorgehensweise alle oben genannten Nachteile der „klassischen“ Erzeugung von Lithiumaromaten umgangen werden könnten.

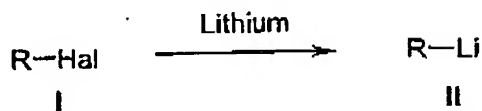
Die vorliegende Erfindung löst alle diese Aufgaben und betrifft ein Verfahren zur Herstellung von organischen Verbindungen durch Umsetzung von Halogenaliphaten (I) mit Lithiummetall unter Bildung eines Lithiumalkyls (II) (Schritt 1 in Gleichung I), und anschließender oder gleichzeitiger Deprotonierung eines sekundärenamins (III) unter Bildung einer lithiierten Amidbase (IV) (Schritt 2 in Gleichung I), und weiterer Reaktion mit aromatischen Verbindungen der Formel (V) unter Bildung des entsprechenden Lithiumaromaten (VI) (Schritt 3 in Gleichung I). Diese Lithiumaromaten (VI) können gegebenenfalls abschließend mit einem entsprechenden Elektrophil zur Reaktion gebracht werden (Gleichung I).

W/O 03/033505

PCT/EP02/11053

5

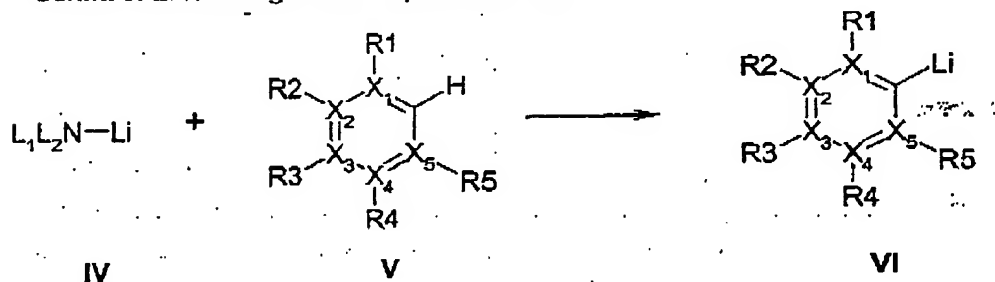
Schritt 1: Erzeugung der Base



Schritt 2: Herstellung der Amidbase



Schritt 3: Lithiierung durch Deprotonierung



(GLEICHUNG I)

- 5 R steht für Methyl, primäre, sekundäre oder tertiäre Alkylreste mit zwei bis 12 C-Atomen, die gegebenenfalls mit einem Rest aus der folgenden Gruppe substituiert sind {Phenyl, substituiertes Phenyl, Aryl, Heteroaryl, Alkoxy, Dialkylamino, Alkylthio} substituiertes Alkyl, substituiertes oder unsubstituiertes Cycloalkyl mit 3 bis 8 C-Atomen,

10

Hal = Fluor, Chlor, Brom oder Iod bedeuten,

X₁₋₅ stehen unabhängig voneinander für Kohlenstoff oder eine oder mehrere Gruppierungen X₁₋₅ R₁₋₅ können Stickstoff bedeuten oder jeweils zwei

15

benachbarte

WO 03/033505

PCT/EP02/11053

6

Reste X_{1-5} R_{1-5} können gemeinsam für O (Furane), S (Thiophene), NH oder NR' (Pyrrole) stehen, wobei R' für C_1 - C_5 -Alkyl, SO_2 -Phenyl, SO_2 -p-Tolyl oder Benzoyl steht.

- 5 Bevorzugte Verbindungen der Formel (V), die nach dem erfindungsgemäßen Verfahren umgesetzt werden können sind z.B. Benzole, Pyridine, Pyrimidine, Pyrazine, Pyridazine, Furane, Thiophene, N-substituierte Pyrrole, Benzofurane oder Naphthaline;
- 10 die Reste R_{1-5} stehen für Substituenten aus der Gruppe {Wasserstoff, Methyl, CF_3 , primäre, sekundäre oder tertiäre, cyclische oder acyclische Alkylreste mit 2 bis 12 C-Atomen, bei denen gegebenenfalls ein oder mehrere Wasserstoffatome durch F ersetzt sind, Alkoxy, Dialkylamino, Alkylamino, Arylamino, Diarylamino, Phenyl, substituiertes Phenyl, Alkylthio, Diarylphosphino, Dialkylphosphino,
- 15 Dialkyl- oder Diarylaminocarbonyl, Monoalkyl- oder Monoarylamino carbonyl, CO_2 , Hydroxyalkyl, Alkoxyalkyl, Heteroaryl, CN, Fluor oder Chlor} oder jeweils zwei benachbarte Reste R_{1-5} bilden gegebenenfalls zusammen einen ankondensierten aromatischen oder aliphatischen Ring;
- 20 die Reste L1 und L2 sind unabhängig voneinander gleich oder verschieden und stehen für Wasserstoff, mit der Maßgabe, dass nicht beide Reste L1 und L2 gleichzeitig Wasserstoff bedeuten, oder für Methyl, primäre, sekundäre oder tertiäre Alkylreste mit zwei bis 12 C-Atomen, die gegebenenfalls mit einem Rest aus der folgenden Gruppe substituiert sind {Phenyl, substituiertes Phenyl, Aryl,
- 25 Heteroaryl, Alkoxy, Dialkylamino, Alkylthio}, oder für substituiertes Alkyl, substituiertes oder unsubstituiertes Cycloalkyl mit 3 bis 8 C-Atomen, Trimethylsilyl, Trialkylsilyl, Phenylalkylsilyl oder Diphenylalkylsilyl.

- Die Schritte 1, 2 und 3 können nach dem erfindungsgemäßen Verfahrens
- 30 entweder nacheinander oder in einem Reaktionsschritt (Eintopfreaktion) durch gleichzeitige Zugabe der Verbindungen (I), Lithium, (III) und (V) durchgeführt werden.

WO 03/033505

PCT/EP02/11053

7

Die durch Deprotonierung der aromatischen Verbindungen (V) mit den in situ generierten Amidbasen hergestellten Lithiumorganyle (VI) können mit beliebigen elektrophilen Verbindungen nach Verfahren des Standes der Technik umgesetzt werden. Durch Umsetzung mit Kohlenstoff-Elektrophilen können beispielsweise

- 5 C,C-Verknüpfungen vorgenommen werden, durch Umsetzung mit Borverbindungen können Boronsäuren hergestellt werden, und durch Umsetzung mit Halogen- oder Alkoxysilanen wird ein effizienter Weg zu Organosilanen erschlossen.

- 10 Als Halogenaliphaten der Formel (I) können alle verfügbaren oder herstellbaren Fluor-, Chlor-, Brom- oder Iodaliphaten eingesetzt werden, da Lithiummetall in etherischen Lösungsmitteln mit allen Halogenaliphaten leicht und in fast allen Fällen mit quantitativen Ausbeuten reagiert. Bevorzugt werden hierbei Chlor- oder Bromaliphaten eingesetzt, da Iodverbindungen oft teuer sind, Fluorverbindungen
- 15 zur Bildung von LiF führen, das bei späteren wässrigen Aufarbeitungen als HF zu Werkstoffproblemen führen kann. In Spezialfällen können aber auch solche Halogenide vorteilhaft einsetzbar sein.

- Es werden bevorzugt solche Alkylhalogenide eingesetzt, die nach der
- 20 Deprotonierung des Amins zu flüssigen Alkanen umgesetzt werden. Besonders bevorzugt werden Chlor- oder Bromcyclohexan, Benzylchlorid, tert.-Butylchlorid, Chlorhexan oder Chlorheptan eingesetzt.

- Geeignete etherische Lösungsmittel sind beispielsweise Tetrahydrofuran, Dioxan,
- 25 Diethylether, Di-n-butylether, Diisopropylether oder Anisol, bevorzugt wird THF eingesetzt.

- Aufgrund der hohen Reaktivität der Alkyl- und Aryllithiumverbindungen, insbesondere auch gegenüber den als Lösungsmittel eingesetzten Ethern, liegen
- 30 die bevorzugten Reaktionstemperaturen im Bereich von -100 bis $+25^{\circ}\text{C}$, besonders bevorzugt sind Temperaturen von -65 bis -25°C .

WO 03/033505

PCT/EP02/11053

8

Als Amine (III) werden bevorzugt solche eingesetzt, die sterisch anspruchsvolle Substituenten tragen, da bei solchen Aminen fast nur noch basische, aber keine nucleophilen Eigenschaften mehr beobachtet werden, wodurch eventuelle nucleophile Nebenreaktionen unterdrückt werden können. Bevorzugt werden

- 5 Amine aus der Gruppe tert.-Butylamin, Diisopropylamin, Bis(trimethylsilyl)amin, Diisobutylamin und Dicyclohexylamin, besonders bevorzugt sind Diisopropylamin, Dicyclohexylamin und Bis(trimethylsilyl)amin.

Es kann in den meisten Fällen bei recht hohen Konzentrationen an lithiumorganischen Verbindungen gearbeitet werden. Bevorzugt sind

- 10 Konzentrationen der aliphatischen, amidischen bzw. aromatischen Zwischenprodukte (II), (IV) und (VI) im Bereich von 5 bis 30 Gew.-% insbesondere 12 bis 25 Gew.-%.

- In den beiden bevorzugten Ausführungsformen werden entweder a) Halogenalkan
15 (I), Amin (III) und aromatisches Substrat (V) gleichzeitig oder als Mischung zu Lithiummetall im Ether zudosiert oder b) Halogenalkan und Amin gleichzeitig oder als Mischung zu Lithiummetall im Ether dosiert und nach der Bildung des Amids der zu deprotonierende Aromat zudosiert. Bei der Eintopfvariante a) bildet sich zunächst der Lithiumaliphats, der dann sofort das Amin und dieses wiederum direkt
20 nach seiner Bildung den Aromaten deprotoniert. Diese Variante ist in den Fällen vorteilhaft, bei denen die Basizität der Alkylolithiumverbindung nicht ausreicht, um den Aromaten zu deprotonieren, so dass hier keine Nebenreaktionen zu befürchten sind. Die Variante b) ist in den Fällen anzuwenden, wenn die Basizität von RLi ausreichend stark ist, um den Aromaten direkt zu deprotonieren. Da sehr
25 häufig Unterschiede in den Regioselektivitäten beim Vergleich der Deprotonierung substituierter Aromaten mit Alkylolithiumverbindungen einerseits und Lithiumamiden andererseits beobachtet werden, sind in diesem Fall bei Einsatz der Variante a) Nebenreaktionen zu befürchten. Es ist in Einzelfällen auch möglich, zunächst durch Reaktion des Halogenaliphats und Lithium die Alkylolithiumverbindung in
30 Ether zu erzeugen, anschließend das Amin zuzusetzen und danach erst das aromatische Substrat zuzudosieren.

WO 03/033505

PCT/EP02/11053

9

Überraschenderweise haben wir gefunden, dass bei den beiden bevorzugten Ausführungsformen a) bzw. b) in vielen Fällen höhere Ausbeuten beobachtet werden, als wenn man entsprechende käufliche Amidbasen zur Deprotonierung des aromatischen Substrats einsetzt.

5

Das Lithium kann im vorliegenden Verfahren als Dispersion, Pulver, Späne, Sand, Granalien, Stücke, Barren oder in anderer Form eingesetzt werden, wobei die Größe der Lithiumpartikel nicht qualitätsrelevant ist, sondern lediglich die Reaktionszeiten beeinflusst. Daher sind kleinere Partikelgrößen bevorzugt, beispielsweise Granalien, Pulver oder Dispersionen. Die zugesetzte Lithiummenge beträgt je Mol umzusetzenden Halogens 1,95 bis 2,5 mol, bevorzugt 1,98 bis 2,15 Mol.

10

In allen Fällen können durch Zusatz organischer Redoxsysteme, beispielsweise Biphenyl, 4,4'-Di-tert-butylbiphenyl oder Anthracen, deutliche Steigerungen der Reaktionsgeschwindigkeiten beobachtet werden. Der Zusatz solcher Systeme erwies sich vor allem dann als vorteilhaft, wenn die Lithierungszeiten ohne diese Katalyse > 12 h waren.

15

Für die Deprotonierung einsetzbare Aromaten (V) sind alle Verbindungen, die ausreichend acide sind, um unter den erfindungsgemäßen Bedingungen deprotoniert werden zu können. Hier sind insbesondere alle die Aromaten hervorzuheben, die acidifizierende Substituenten tragen, also insbesondere Aromaten, die mit Alkoxy, F, Cl, substituiertes Amino, CN, Heteroaryl, Aminoalkyl, Hydroxyalkyl, CF₃ oder Alkylresten, in denen ein oder mehrere Wasserstoffatome durch F ersetzt oder mit ähnlichen Resten substituiert sind. Die Wirkungsweise solcher Reste ist darin begründet, dass diese Substituenten die Koordination des Lithiumions der aliphatischen Base ermöglichen, wodurch das Gegenion R⁻ dann sehr leicht in ortho-Stellung deprotonieren kann. Aufgrund der sehr hohen Basizität von Amidbasen sind zahlreiche weitere Aromaten deprotonierbar.

20

25

30

WO 03/033505

PCT/EP02/11053

10

Die erfindungsgemäß generierten Lithiumaromaten (VI) können nach den dem Fachmann geläufigen Methoden mit elektrophilen Verbindungen umgesetzt werden, wobei insbesondere Kohlenstoff-, Bor- und Silicium-Elektrophile im Hinblick auf die benötigten Zwischenprodukte für die pharmazeutische und agrochemische Industrie von Interesse sind.

Die Umsetzung mit dem Elektrophil kann entweder nach der Erzeugung der lithiierten Verbindung (VI) oder, wie bereits vorher beschrieben, im Eintopfverfahren durch gleichzeitige Zugabe zur Reaktionsmischung mit der Verbindung der Formel (V) erfolgen.

10

Die Kohlenstoff-Elektrophile stammen insbesondere aus einer der folgenden Kategorien (in Klammern jeweils die Produkte):

Aryl- oder Alkylcyanate (Benzonitrile)

15 Oxiran, substituierte Oxirane ($\text{ArCH}_2\text{CH}_2\text{OH}$, $\text{ArCR}_2\text{CR}_2\text{OH}$) mit $\text{R} = \text{R}^1$ (gleich oder verschieden)

Azomethine ($\text{ArCR}^1_2\text{-NR}^1\text{H}$)

Nitroenolate (Oxime)

Immoniumsalze (Aromatische Amine)

20 Halogenaromat, Aryltriflate, andere Arylsulfonate (Aryle)

Kohlendioxid (ArCOOH)

Kohlenmonoxid (Ar-CO-CO-Ar)

Aldehyde, Ketone ($\text{ArCHR}^1\text{-OH}$, $\text{ArCR}^1_2\text{-OH}$;

α,β -ungesättigte Aldehyde/Ketone (ArCH(OH)-Vinyl , $\text{CR}^1(\text{OH})\text{-Vinyl}$)

25 Ketene (ArC(=O)CH_3 bei Keilen, ArC(=O)-R^1 bei substituierten Ketenen)

Alkali- und Erdalkalisalze von Carbonsäuren (ArCHO bei Formiaten, ArCOCH_3 bei Acetaten, ArR^1CO bei R^1COOMet)

Aliphatische Nitrile (ArCOCH_3 bei Acetonitril, ArR^1CO bei R^1CN)

Aromatische Nitrile (ArCOAr^1)

30 Amide (ArCHO bei HCONR_2 , ArC(=O)R bei RCONR^1_2)

Ester ($\text{Ar}_2\text{C(OH)R}^1$) oder

Alkylierungsmittel (Ar-Alkyl).

WO 03/033505

PCT/EP02/11053

11

Als Bor-Elektrophile werden Verbindungen der Formel BW_3 eingesetzt, worin W für unabhängig voneinander für gleiche oder verschiedene Reste aus der folgenden Gruppe steht: (C_1 - C_6 -Alkoxy), Fluor, Chlor, Brom, Iod, $N(C_1$ - C_6 -Alkyl) $_2$ oder $S(C_1$ - C_5 -Alkyl). Bevorzugt sind dabei Trialkoxyborane, $BF_3 \cdot OR_2$, $BF_3 \cdot THF$, BCl_3 oder BBr_3 , besonders bevorzugt Trialkoxyborane.

Als Silicium-Elektrophile werden Verbindungen der Formel SiW_4 eingesetzt, worin W unabhängig voneinander für gleiche oder verschiedene Reste aus der folgenden Gruppe steht: (C_1 - C_6 -Alkoxy), Fluor, Chlor, Brom, Iod, $N(C_1$ - C_6 -Alkyl) $_2$ oder $S(C_1$ - C_5 -Alkyl). Bevorzugt sind dabei Tetraalkoxysilane, Tetrachlorsilane oder substituierte Alkyl- bzw. Aryl-Halogensilane oder substituierte Alkyl- bzw. Aryl-Alkoxysilane.

Das erfindungsgemäße Verfahren eröffnet eine sehr ökonomische Methode, um die Transformation von aromatischem Wasserstoff in beliebige Reste auf einem sehr wirtschaftlichen Weg zu bewerkstelligen.

Die Aufarbeitungen geschehen im allgemeinen wässrig, wobei entweder Wasser bzw. wässrige Mineralsäuren zugesetzt werden oder die Reaktionsmischung auf Wasser bzw. wässrige Mineralsäuren dosiert wird. Zur Erzielung bester Ausbeuten wird hier jeweils der pH-Wert des zu isolierenden Produkts eingestellt, also für gewöhnlich ein leicht saurer pH-Wert. Dies ist auch deswegen wichtig, weil im sauren Bereich die Aminbasen als Ammoniumsalze in die wässrige Phase übergehen und so sehr einfach abgetrennt werden können. Die Reaktionsprodukte werden beispielsweise durch Extraktion und Eindampfen der organischen Phasen gewonnen, alternativ können auch aus der Hydrolysemischung die organischen Lösungsmittel abdestilliert und das dann ausfallende Produkt durch Filtration gewonnen werden.

Die Reinheiten der Produkte aus den erfindungsgemäßen Verfahren sind im allgemeinen hoch, für Spezialanwendungen (Pharmavorprodukte) kann allerdings noch ein weiterer Aufreinigungsschritt, beispielsweise durch Umkristallisation unter

WO 03/033505

PCT/EP02/11053

12

Zusatz geringer Mengen Aktivkohle, erforderlich werden. Die Ausbeuten an den Reaktionsprodukten betragen 70 bis 99 %, typische Ausbeuten sind insbesondere 85 bis 95 %.

- 5 Das erfindungsgemäße Verfahren soll durch die nachfolgenden Beispiele erläutert werden, ohne die Erfindung darauf zu beschränken:

WO 03/033505

PCT/EP02/11053

13

Beispiel 1

Herstellung von 2,4-Bis(trifluormethyl)benzaldehyd

- 5 Eine Mischung aus 11,85 g Chlorcyclohexan (0,10 mol), 6,6 g Diisopropylamin (0,11 mol), 21,4 g 1,3-Bis(trifluormethyl)benzol (0,10 mol) wird zu einer Suspension von 15 g Lithiumgranalien (0,22 mol) in 300 g THF bei -50°C zugetropft, wobei als Dosierzeit 2 Stunden gewählt wurde. Nach einem per GC bestimmten Umsatz des Chlorcyclohexans von $> 97\%$ (insgesamt 12 h) werden bei der gleichen Temperatur 14,0 g N,N-Diethylformamid (0,139 mol) in 10 15 Minuten bei -50°C zugetropft. Nach 30-minütigem Nachrühren bei -50°C wird die Reaktionsmischung auf 120 g Wasser gegeben, der pH mit 37% HCl auf 5,3 eingestellt und THF und Cyclohexan bei 45°C im Vakuum abdestilliert. Man extrahiert dreimal mit jeweils 75 ml Dichlormethan, trocknet die vereinigten organischen Extrakte über Natriumsulfat, filtriert über eine kurze Kieselgelsäule, 15 und dampft zur Trockene ein. Es verbleiben 20,8 g 2,4-Bis(trifluormethyl)benzaldehyd (0,086 mol, 86 %) als gelbliche Flüssigkeit, HPLC-Reinheit $> 97\%$ a/a.

Beispiel 2

- 20 Herstellung von 2-(Trifluormethyl)acetophenon

- 2-Lithiobenzotrifluorid wurde hergestellt durch 9-stündiges Rühren von Benzotrifluorid (0,25 mol), Hexamethyldisilazan (0,27 mol), Lithiumgranalien (0,53 mol), 1-Chlorhexan (0,26 mol) und 380 g THF bei -50°C . Die erhaltene 25 dunkle Lösung wurde unter starkem Rühren in 2 h in eine Lösung von 0,75 mol Acetanhydrid in 150 g THF bei -50°C dosiert. Nach der wässrigen Aufarbeitung, Trocknung mit Natriumsulfat und Destillation erhält man 2-(Trifluormethyl)acetophenon als leicht gelbliche Flüssigkeit in einer Ausbeute von 83 %.

WO 03/033505

PCT/EP02/11053

14

Beispiele 3 bis 5

Herstellung von 2-(Trifluormethyl)acetophenon (Variation der "Hilfsbase" RLi)

Versuch	RHal	Amin	Ausbeute
2	1-HexCl	(Me ₃ Si) ₂ NH	83
3	cHexCl	(Me ₃ Si) ₂ NH	82
4	cHexCl	iPr ₂ NH	77
5	cHexCl	tBuNH ₂	71

5 Me = Methyl; iPr = iso-Propyl; Hex = Hexyl; cHex = Cyclohexyl; tBu = tert.-Butyl

Beispiel 6

Herstellung von o-Cyanophenylboronsäure

- 10 o-Cyanophenylboronsäure wurde hergestellt durch Umsetzung von Cyclohexylchlorid (0,1 mol) und Bis(trimethylsilylamin) (0,1 mol) mit Lithiumgranalien (0,22 mol) in THF (100 ml) bei -65°C (11 h), anschließender Zugabe von 0,1 mol Benzonitril und einstündigem Nachrühren bei -65°C und abschließender Zugabe von 0,13 mol Trimethylborat. Das Produkt wird durch
- 15 wässrige Aufarbeitung gewonnen, indem die Reaktionsmischung aufgetaut und auf 100 g Eiswasser gegeben wird. Nach Einstellen des pH-Wertes auf 4,5 mit 37 % HCl bei 0°C trennt man die organische Phase ab, extrahiert die wässrige noch zweimal mit jeweils 75 g Dichlormethan und trocknet die vereinigten organischen Phasen über Natriumsulfat. Nach dem Eindampfen zur Trockene
- 20 verbleibt o-Cyanophenylboronsäure als beigefarbener Feststoff, Ausbeute 48 %.

WO 03/033505

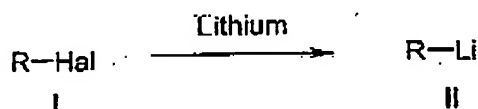
PCT/EP02/11053

15

Patentansprüche:

1. Verfahren zur Herstellung von organischen Verbindungen durch Umsetzung von Halogenaliphaten (I) mit Lithiummetall unter Bildung eines Lithiumalkyls (II),
5 anschließender oder gleichzeitiger Deprotonierung eines sekundären Amins (III) unter Bildung einer lithiierten Amidbase (IV), und weiterer Reaktion mit aromatischen Verbindungen der Formel (V) unter Bildung des entsprechenden Lithiumaromaten (VI)

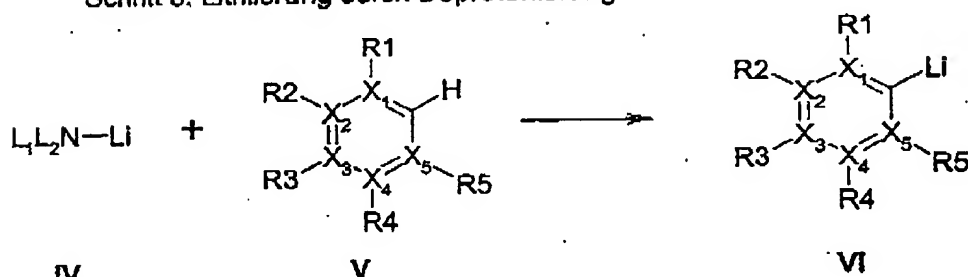
Schritt 1: Erzeugung der Base



Schritt 2: Herstellung der Amidbase



Schritt 3: Lithiierung durch Deprotonierung



(GLEICHUNG I)

worin die Substituenten R, R₁₋₅, X₁₋₅, L₁ und L₂ folgende Bedeutung haben:

- 15 R steht für Methyl, primäre, sekundäre oder tertiäre Alkylreste mit zwei bis 12 C-Atomen, die gegebenenfalls mit einem Rest aus der folgenden Gruppe substituiert

WO 03/033505

PCT/EP02/11053

16

sind: {Phenyl, substituiertes Phenyl, Aryl, Heteroaryl, Alkoxy, Dialkylamino, Alkylthio} substituiertes Alkyl, substituiertes oder unsubstituiertes Cycloalkyl mit 3 bis 8 C-Atomen,

5 Hal = Fluor, Chlor, Brom oder Iod;

X_{1-5} stehen unabhängig voneinander für Kohlenstoff oder eine oder mehrere Gruppierungen X_{1-5} R_{1-5} können Stickstoff bedeuten oder jeweils zwei benachbarte Reste X_{1-5} R_{1-5} können gemeinsam für O, S, NH oder NR' stehen,
10 wobei R' für C₁-C₅-Alkyl, SO₂-Phenyl, SO₂-p-Tolyl oder Benzoyl steht;

die Reste R_{1-5} stehen für Substituenten aus der Gruppe {Wasserstoff, Methyl, CF₃, primäre, sekundäre oder tertiäre, cyclische oder acyclische Alkylreste mit 2 bis 12
15 C-Atomen bei denen gegebenenfalls ein oder mehrere Wasserstoffatome durch F ersetzt sind, substituierte cyclische oder acyclische gegebenenfalls substituierte Alkylgruppen, Alkoxy, Dialkylamino, Alkylamino, Arylamino, Diarylamino, Phenyl, substituiertes Phenyl, Alkylthio, Diarylphosphino, Dialkylphosphino, Dialkyl- oder Diarylaminocarbonyl, Monoalkyl- oder Monoarylamino-carbonyl, CO₂,
20 Hydroxyalkyl, Alkoxyalkyl, Heteroaryl, CN, Fluor oder Chlor} oder jeweils zwei benachbarte Reste R_{1-5} bilden gegebenenfalls zusammen einem aromatischen oder aliphatischen Ring;

die Reste L1 und L2 sind unabhängig voneinander gleich oder verschieden und
25 stehen für Wasserstoff, mit der Maßgabe, dass nicht beide Reste L1 und L2 gleichzeitig Wasserstoff bedeuten, oder für Methyl, primäre, sekundäre oder tertiäre Alkylreste mit zwei bis 12 C-Atomen, die gegebenenfalls mit einem Rest aus der folgenden Gruppe substituiert sind {Phenyl, substituiertes Phenyl, Aryl, Heteroaryl, Alkoxy, Dialkylamino, Alkylthio}, oder für substituiertes Alkyl,
30 substituiertes oder unsubstituiertes Cycloalkyl mit 3 bis 8 C-Atomen, Trimethylsilyl, Trialkylsilyl, Phenyldialkylsilyl oder Diphenylalkylsilyl.

WO 03/033505

PCT/EP02/11053

17

2. Verfahren nach Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, dass die Umsetzung bei Temperaturen im Bereich von -100 bis $+25^{\circ}\text{C}$ durchgeführt wird.
3. Verfahren nach Anspruch 1 und/oder 2, dadurch gekennzeichnet, dass als
5 Verbindungen der Formel (I) Chlor- oder Bromcyclohexan, Benzylchlorid, Chlorhexane oder -heptane eingesetzt werden.
4. Verfahren nach mindestens einem der vorhergehenden Ansprüche, dadurch gekennzeichnet, dass die zuzusetzende Lithiummenge pro Mol
10 umzusetzendes Halogen (I) im Bereich von 1,95 bis 2,5 mol liegt.
5. Verfahren nach mindestens einem der vorhergehenden Ansprüche, dadurch gekennzeichnet, dass die Reaktion in einem etherischen Lösungsmittel durchgeführt wird.
- 15 6. Verfahren nach mindestens einem der vorhergehenden Ansprüche, dadurch gekennzeichnet, dass bei der Reaktion organische Redoxsysteme zugegeben werden.
- 20 7. Verfahren nach mindestens einem der vorhergehenden Ansprüche, dadurch gekennzeichnet, dass Amine (III) aus der Gruppe tert.-Butylamin, Diisopropylamin, Bis(trimethylsilyl)amin, Diisobutylamin und Dicyclohexylamin eingesetzt werden.
- 25 8. Verfahren nach mindestens einem der vorhergehenden Ansprüche, dadurch gekennzeichnet, dass die Konzentration der aliphatischen, amidischen oder aromatischen Zwischenprodukte (II), (IV) und (VI) im Bereich von 5 bis 30 Gew.-% liegt.
- 30 9. Verfahren nach mindestens einem der vorhergehenden Ansprüche, dadurch gekennzeichnet, dass die Schritte 1, 2 und 3 nacheinander oder in einem

WO 03/033505

PCT/EP02/11053

18

Reaktionsschritt (Eintopfreaktion) durch gleichzeitige Zugabe der Verbindungen (I), Lithium, (III) und (V) durchgeführt wird.

10. Verfahren nach mindestens einem der vorhergehenden Ansprüche,
5 dadurch gekennzeichnet, dass die Verbindungen der Formeln (VI) anschließend mit einem Elektrophil umgesetzt werden.
11. Verfahren nach Anspruch 10, dadurch gekennzeichnet, dass die Reaktion
als Eintopfreaktion durchgeführt wird und das Elektrophil gleichzeitig mit der
10 Verbindung der Formel (V) der Reaktionsmischung zugegeben wird.
12. Verfahren nach Anspruch 10 und/oder 11, dadurch gekennzeichnet, dass
als Elektrophile Kohlenstoff-, Bor- oder Siliciumverbindungen eingesetzt werden.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

 International Application No.
 PCT/EP 02/11053

 A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER
 IPC 7 C07F1/02

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

B. FIELDS SEARCHED

 Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)
 IPC 7 C07F

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practical, search terms used)

EPO-Internal

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
Y	EP 1 010 703 A (MERCK PATENT GMBH) 21 June 2000 (2000-06-21) paragraphs '0034!,'0046!-'0056!,'0087!-'0092!,'0101!; claims 1-8; examples 1-79	1-5, 10, 12
Y	paragraphs '0089!-'0091!	7
Y	EP 1 010 702 A (MERCK PATENT GMBH) 21 June 2000 (2000-06-21) paragraphs '0020!,'0021!,'0085!; claims 1-8; examples 1-35	1-5, 10, 12
Y	paragraphs '0046!-'0053!; claim 7	7
	-/-	

☒ Further documents are listed in the continuation of box C.

☒ Patent family members are listed in annex.

* Special categories of cited documents:

- *A* document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance
- *E* earlier document but published on or after the international filing date
- *L* document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)
- *O* document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means
- *P* document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

- *T* later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention
- *X* document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone
- *Y* document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art.
- *Z* document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search

12 February 2003

Date of mailing of the international search report

20/02/2003

Name and mailing address of the ISA

 European Patent Office, P.B. 5816 Patentkan 2
 NL - 2280 HV Rijswijk
 Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl,
 Fax: (+31-70) 340-3016

Authorized officer

Richter, H

Form PCT/ISA/210 (second sheet) (July 1992)

PAGE 1 of 2

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International Application No
PCT/EP 02/11053

C.(Continuation) DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
Y	GILMAN H ET AL: "Secondary and tertiary alkylolithium compounds and some interconversion reactions with them" JOURNAL OF THE AMERICAN CHEMICAL SOCIETY, AMERICAN CHEMICAL SOCIETY, WASHINGTON, DC, US, vol. 63, no. 9, 5 September 1941 (1941-09-05), pages 2479-2482, XP002121772 ISSN: 0002-7863 the whole document	1,2,4,5, 7,10,12
Y	BARTLETT P D ET AL: "T-BUTYLLITHIUM" JOURNAL OF THE AMERICAN CHEMICAL SOCIETY, AMERICAN CHEMICAL SOCIETY, WASHINGTON, DC, US, vol. 63, 1941, pages 3229-3230, XP002228261 ISSN: 0002-7863 "Experimental", "t-Butyllithium" page 3230, column 1	1,2,4,5, 7,10,12
Y	JOHNSON O H ET AL: "THE PREPARATION AND PROPERTIES OF SOME SUBSTITUTED GERMANES" JOURNAL OF THE AMERICAN CHEMICAL SOCIETY, AMERICAN CHEMICAL SOCIETY, WASHINGTON, DC, US, vol. 71, 1949, pages 1720-1722, XP002228262 ISSN: 0002-7863 "Experimental" page 1720	1-5,7, 10,12
Y	TARBELL D S ET AL: "THE ACTION OF LITHIUM ON AN OPTICALLY ACTIVE ALIPHATIC CHLORIDE" JOURNAL OF THE AMERICAN CHEMICAL SOCIETY, AMERICAN CHEMICAL SOCIETY, WASHINGTON, DC, US, vol. 61, 1939, pages 1203-1205, XP002228263 ISSN: 0002-7863 the whole document	1,2,4,5, 7,10,12
Y	US 5 776 369 A (MORRISON ROBERT C ET AL) 7 July 1998 (1998-07-07) example 3	1,2,4,5, 7,10,12

Form PCT/ISA/210 (continuation of second sheet) (July 1992)

Page 2 of 2

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International Application No

PCT/EP 02/11053

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date
EP 1010703 A	21-06-2000	DE 19858856 A1	21-06-2000
		EP 1010703 A2	21-06-2000
		JP 2000229981 A	22-08-2000
		KR 2000048236 A	25-07-2000
		US 6207835 B1	27-03-2001
EP 1010702 A	21-06-2000	DE 19858855 A1	21-06-2000
		EP 1010702 A2	21-06-2000
		JP 2000239282 A	05-09-2000
		US 6420584 B1	16-07-2002
US 5776369 A	07-07-1998	US 5567474 A	22-10-1996
		US 5976403 A	02-11-1999
		AU 6128994 A	14-09-1994
		DE 4491020 T0	21-12-1995
		GB 2290537 A ,B	03-01-1996
		JP 2699026 B2	19-01-1998
		JP 8505440 T	11-06-1996
		WO 9419100 A1	01-09-1994

Form PCT/ISA/210 (patent family annex) (July 1992)

INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT

Internationales Aktenzeichen

PCT/EP 02/11053

A. KLASSIFIZIERUNG DES ANMELDUNGSGEGENSTANDES

IPK 7 C07F1/02

Nach der internationalen Patentklassifikation (IPK) oder nach der nationalen Klassifikation und der IPK

B. RECHERCHIERTE GEBIETE

Recherchierte Mindestprüfstoff (Klassifikationsystem und Klassifikationssymbole)

IPK 7 C07F

Recherchierte aber nicht zum Mindestprüfstoff gehörende Veröffentlichungen, soweit diese unter die recherchierten Gebiete fallen

Während der internationalen Recherche konsultierte elektronische Datenbank (Name der Datenbank und evtl. verwendete Suchbegriffe)

EPO-Internal

C. ALS WESENTLICH ANGESEHENE UNTERLAGEN

Kategorie	Bezeichnung der Veröffentlichung, soweit erforderlich unter Angabe der in Betracht kommenden Teile	Beitr. Anspruch Nr.
Y	EP 1 010 703 A (MERCK PATENT GMBH) 21. Juni 2000 (2000-06-21) Absätze '0034!', '0046!', '0056!', '0087!', '0092!', '0101!; Ansprüche 1-8; Beispiele 1-79	1-5, 10, 12
Y	Absätze '0089!'-'0091!'	7
Y	EP 1 010 702 A (MERCK PATENT GMBH) 21. Juni 2000 (2000-06-21) Absätze '0020!', '0021!', '0085!; Ansprüche 1-8; Beispiele 1-35	1-5, 10, 12
Y	Absätze '0046!'-'0053!; Anspruch 7	7

-/-

<input checked="" type="checkbox"/> Weitere Veröffentlichungen sind der Fortsetzung von Feld C zu entnehmen	<input checked="" type="checkbox"/> Siehe Anhang Patentfamilie
<p>* Besondere Kategorien von angegebenen Veröffentlichungen :</p> <p>"A" Veröffentlichung, die den allgemeinen Stand der Technik definiert, aber nicht als besonders bedeutsam anzusehen ist</p> <p>"E" älteres Dokument, das jedoch erst am oder nach dem internationalen Anmeldedatum veröffentlicht worden ist</p> <p>"L" Veröffentlichung, die geeignet ist, einen Prioritätsanspruch zweifeln zu lassen, oder durch die das Veröffentlichungsdatum einer anderen im Recherchenbericht genannten Veröffentlichung belegt werden soll oder die aus einem anderen besonderen Grund angegeben ist (wie ausgeführt)</p> <p>"O" Veröffentlichung, die sich auf eine mündliche Offenbarung, eine Benutzung, eine Ausstellung oder andere Maßnahmen bezieht</p> <p>"P" Veröffentlichung, die vor dem internationalen Anmeldedatum, aber nach dem beanspruchten Prioritätsdatum veröffentlicht worden ist</p>	<p>"T" Spätere Veröffentlichung, die nach dem internationalen Anmeldedatum oder dem Prioritätsdatum veröffentlicht worden ist und mit der Anmeldung nicht kollidiert, sondern nur zum Verständnis des der Erfindung zugrundeliegenden Prinzips oder der ihr zugrundeliegenden Theorie angegeben ist</p> <p>"X" Veröffentlichung von besonderer Bedeutung; die beanspruchte Erfindung kann allein aufgrund dieser Veröffentlichung nicht als neu oder auf erfinderischer Tätigkeit beruhend betrachtet werden</p> <p>"Y" Veröffentlichung von besonderer Bedeutung; die beanspruchte Erfindung kann nicht als auf erfinderischer Tätigkeit beruhend betrachtet werden, wenn die Veröffentlichung mit einer oder mehreren anderen Veröffentlichungen dieser Kategorie in Verbindung gebracht wird und diese Verbindung für einen Fachmann naheliegend ist</p> <p>"Z" Veröffentlichung, die Mitglied derselben Patentfamilie ist</p>
Datum des Abschlusses der internationalen Recherche	Absenddatum des internationalen Recherchenberichts
12. Februar 2003	20/02/2003
Name und Postanschrift der internationalen Recherchenbehörde Europäisches Patentamt, P.B. 5818 Patentlaan 2 NL - 2280 HV Rijswijk Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl Fax: (+31-70) 340-3016	Bevollmächtigter Bevollmächtigter Richter, H

Formblatt PCT/EA/210 (Stich 2) (Juli 1992)

Seite 1 von 2

INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT

Internationales Aktenzeichen

PCT/EP 02/11053

C.(Fortsetzung) ALS WESENTLICH ANGESEHENE UNTERLAGEN		
Kategorie*	Bezeichnung der Veröffentlichung, soweit erforderlich unter Angabe der in Betracht kommenden Teile	Beitr. Anspruch Nr.
Y	GILMAN H ET AL: "Secondary and tertiary alkylolithium compounds and some interconversion reactions with them" JOURNAL OF THE AMERICAN CHEMICAL SOCIETY, AMERICAN CHEMICAL SOCIETY, WASHINGTON, DC, US, Bd. 63, Nr. 9, 5. September 1941 (1941-09-05), Seiten 2479-2482, XP002121772 ISSN: 0002-7863 das ganze Dokument	1,2,4,5, 7,10,12
Y	BARTLETT P D ET AL: "T-BUTYLLITHIUM" JOURNAL OF THE AMERICAN CHEMICAL SOCIETY, AMERICAN CHEMICAL SOCIETY, WASHINGTON, DC, US, Bd. 63, 1941, Seiten 3229-3230, XP002228261 ISSN: 0002-7863 "Experimental", "t-Butyllithium" Seite 3230, Spalte 1	1,2,4,5, 7,10,12
Y	JOHNSON O H ET AL: "THE PREPARATION AND PROPERTIES OF SOME SUBSTITUTED GERMANES" JOURNAL OF THE AMERICAN CHEMICAL SOCIETY, AMERICAN CHEMICAL SOCIETY, WASHINGTON, DC, US, Bd. 71, 1949, Seiten 1720-1722, XP002228262 ISSN: 0002-7863 "Experimental" Seite 1720	1-5,7, 10,12
Y	TARBELL D S ET AL: "THE ACTION OF LITHIUM ON AN OPTICALLY ACTIVE ALIPHATIC CHLORIDE" JOURNAL OF THE AMERICAN CHEMICAL SOCIETY, AMERICAN CHEMICAL SOCIETY, WASHINGTON, DC, US, Bd. 61, 1939, Seiten 1203-1205, XP002228263 ISSN: 0002-7863 das ganze Dokument	1,2,4,5, 7,10,12
Y	US 5 776 369 A (MORRISON ROBERT C ET AL) 7. Juli 1998 (1998-07-07) Beispiel 3	1,2,4,5, 7,10,12

Formblatt PCT/IBA/210 (Fortsetzung von Blatt 2) (Juli 1992)

Seite 2 von 2

INTERNATIONAL RECHERCHENBERICHT

Angaben zu Veröffentlichungen, die zur selben Patentfamilie gehören

Internationales Abkürzungen

PCT/EP 02/11053

Im Recherchenbericht angeführtes Patentdokument	Datum der Veröffentlichung	Mitglied(er) der Patentfamilie	Datum der Veröffentlichung
EP 1010703 A	21-06-2000	DE 19858856 A1	21-06-2000
		EP 1010703 A2	21-06-2000
		JP 2000229981 A	22-08-2000
		KR 2000048236 A	25-07-2000
		US 6207835 B1	27-03-2001
EP 1010702 A	21-06-2000	DE 19858855 A1	21-06-2000
		EP 1010702 A2	21-06-2000
		JP 2000239282 A	05-09-2000
		US 6420584 B1	16-07-2002
US 5776369 A	07-07-1998	US 5567474 A	22-10-1996
		US 5976403 A	02-11-1999
		AU 6128994 A	14-09-1994
		DE 4491020 T0	21-12-1995
		GB 2290537 A, B	03-01-1996
		JP 2699026 B2	19-01-1998
		JP 8505440 T	11-06-1996
		WO 9419100 A1	01-09-1994

Formblatt PCT/ISA210 (Anhang Patentfamilie) (Juli 1992)

**This Page is Inserted by IFW Indexing and Scanning
Operations and is not part of the Official Record**

BEST AVAILABLE IMAGES

Defective images within this document are accurate representations of the original documents submitted by the applicant.

Defects in the images include but are not limited to the items checked:

- ☐ **BLACK BORDERS**
- ☐ **IMAGE CUT OFF AT TOP, BOTTOM OR SIDES**
- ☐ **FADED TEXT OR DRAWING**
- ☒ **BLURRED OR ILLEGIBLE TEXT OR DRAWING**
- ☐ **SKEWED/SLANTED IMAGES**
- ☐ **COLOR OR BLACK AND WHITE PHOTOGRAPHS**
- ☐ **GRAY SCALE DOCUMENTS**
- ☐ **LINES OR MARKS ON ORIGINAL DOCUMENT**
- ☐ **REFERENCE(S) OR EXHIBIT(S) SUBMITTED ARE POOR QUALITY**
- ☐ **OTHER:** _____

IMAGES ARE BEST AVAILABLE COPY.

As rescanning these documents will not correct the image problems checked, please do not report these problems to the IFW Image Problem Mailbox.